

La Pénicilline et la Streptomycine et leurs applications thérapeutiques

par le Dr R. Guder

Pendant de longues années le traitement des maladies infectieuses a été très décevant. Nous ne connaissions pas de substances chimiques capables d'arrêter le développement des microbes et pouvant être administrées sans danger pour l'organisme humain. La thérapeutique par les sérums n'était efficace que dans un nombre de cas fort restreints, comme la diphtérie, et les vaccins ont une action plus préventive que curative. Nous devions donc nous contenter de lutter dans les infections générales, d'une façon indirecte, en stimulant la leucocytose et nous utilisions à cet effet les injections de métaux colloïdaux (électrargol, lentol), ou les abcès de fixation. L'année 1935 marque une date importante dans l'histoire de la lutte contre les maladies infectieuses. C'est cette année-là que Domagk et ses collaborateurs publièrent leurs premières observations expérimentales et cliniques sur l'action du prontosil rouge dans les affections dues au streptocoque. A la suite de Domagk, de nombreux auteurs étudièrent le prontosil et ses dérivés et démontrèrent que l'efficacité de ces substances était due à la présence de sulfanilamide (Trefouël).

La sulfanilamide devint ainsi le prototype des médicaments anti-infectieux, substance mère à partir de laquelle on prépara de nombreux dérivés. Ainsi naquit la thérapeutique sulfamidée qui a permis de sauver des millions de malades, thérapeutique qui garde encore toute sa valeur aujourd'hui. Celle-ci s'est cependant révélée insuffisante dans la lutte contre les maladies infectieuses sur deux points essentiels. Certains germes, très communs, échappent à son influence, et d'autres deviennent rapidement réfractaires à son action. De nouvelles recherches étaient donc indiquées et nous devons à des équipes de savants anglais et américains la découverte de

nouvelles substances thérapeutiques, dont les résultats sont très brillants.

En 1928, un bactériologiste anglais de Londres, Flemming, étudiant une culture de staphylocoques souillée par une moisissure, constata que les microbes subissaient un phénomène de lyse dans un rayon de plusieurs millimètres autour de la moisissure.

Il s'intéressa à ce champignon tueur de microbe, qu'il cultiva et identifia comme un *Penicillium*. Cette moisissure, ensemencée sur du bouillon, dégageait, dans le liquide sous-jacent, une substance douée d'une remarquable activité antimicrobienne, puisque dilué 500 à 800 fois, ce bouillon était capable d'empêcher la culture du staphylocoque. Flemming démontra aussi que cette substance n'était pas du tout toxique puisqu'on pouvait injecter à l'animal une dose 5000 fois supérieure à celle qui était nécessaire, sans aucun inconvénient. Il était donc indiqué d'envisager l'utilisation thérapeutique de la Pénicilline, d'une part à la désinfection des plaies, d'autre part au traitement des maladies dues aux staphylocoques.

Des recherches dans ce sens furent effectuées par plusieurs savants, mais ceux-ci n'obtinrent qu'une substance instable, difficile à manier, et finirent par conclure, avec Flemming, que la Pénicilline, malgré son intérêt biologique, était dépourvue de toute valeur médicale pratique.

Il est intéressant de noter, qu'en 1877, Pasteur et Joubert avaient déjà signalé que les cultures du bacille de l'anthrax cessaient de pousser, quand elles étaient contaminées par certaines bactéries de l'air.

Au début de la dernière guerre une équipe de bactériologistes anglais, sous la direction de Florey et Chain, avec la collaboration d'un essaim de laborantines, les « *Penicillin girls* », reprit l'étude de la Pénicilline et avec l'aide de savants américains mit au point la fabrication et la purification de cette substance, et c'est en 1943, avec l'armée d'invasion de l'Afrique du Nord, que le traitement à la Pénicilline fut appliqué, pour la première fois, sur une grande échelle, contre les plaies de guerre infectées. Les résultats obtenus dépassèrent toute attente.

La Pénicilline est extraite du *Penicillium Notatum*, moisissure analogue à celle du fromage de Camembert et de Roquefort, et est conservée à l'état sec sous forme de sels de Pénicilline, après congélation et dessiccation dans le vide. On possède actuellement une Pénicilline cristallisée incolore, plus stable que la Pénicilline obtenue il

y a quelques années. Cette substance possède une action antimicrobienne très puissante, puisqu'elle est capable, lorsque ses solutions sont préparées à partir d'un produit de purification maxima, d'inhiber la croissance de certains microorganismes à une dilution de 1 : 100 millions.

Elle agit surtout bien sur les coques pyogènes, sur les bacilles du groupe diphtérique, sur le tréponème de la syphilis, le spirochète de la fièvre récurrente. Les anaérobies producteurs de spores (bac. du tétanos et de l'œdème malin et les bacilles lactiques) sont fortement inhibés, tandis que les bacilles Gram négatif ne sont pas sensibles à son action. Le bacille de la tuberculose, le coli-bacille, les bacilles du groupe typhique, le bacille dysentérique, ceux de la maladie de Bang, ne sont également pas influencés par la Pénicilline.

On admet aujourd'hui que les propriétés antimicrobiennes de cet antibiotique relèvent d'un double mécanisme : la Pénicilline est à la fois bactériostatique et bactéricide, frappant et détruisant les éléments microbiens en voie de division.

L'association d'une activité antimicrobienne très puissante avec une innocuité parfaite pour l'organisme humain font de la Pénicilline un antiseptique idéal.

Immédiatement attaquée par les acides, la Pénicilline ne se prête guère à la thérapeutique par voie buccale, puisqu'elle est rapidement détruite par le suc gastrique. Elle doit donc être administrée essentiellement par voie parentérale, et ce sont les injections intramusculaires qui sont le plus employées. Comme le médicament administré ainsi est rapidement éliminé de l'organisme, on est obligé, pour obtenir une pénicillémie pratiquement suffisante pendant un certain nombre d'heures, de répéter les injections toutes les trois ou quatre heures, ce qui est assez désagréable pour le malade. Actuellement on injecte de préférence des solutions huileuses permettant une diffusion plus lente du médicament, dont il suffit de faire une ou deux injections par jour.

L'application locale de Pénicilline sous forme de solution, de poudre ou de pommade est également employée pour le traitement des plaies. Il existe également dans le commerce actuellement des pastilles à la Pénicilline qui rendent d'appréciables services dans le traitement des angines.

Le traitement à la Pénicilline est indiqué dans toutes les infections dues à des coques pyogènes, surtout dans celles où le traite-

ment sulfamidé est inefficace, comme dans toutes les infections dues aux staphylocoques : ostéomyélite, anthrax, endocardite lente, pleurésie purulente, certaines méningites, arthrites purulentes. Dans ces cas la Pénicilline doit être injectée dans la plèvre, le liquide céphalo-rachidien ou dans l'articulation elle-même. Ce médicament est aussi très utile dans toutes les septicémies, dans la syphilis, dans la scarlatine, dans les infections purulentes de l'oreille, otites, mastoïdites. Il faut se rappeler que si la Pénicilline rend de grands services au chirurgien, le bistouri garde cependant ses droits et que toute collection purulente doit être incisée et drainée et que dans ces cas la Pénicilline n'est qu'un adjuvant du traitement chirurgical.

Ces quelques notes, bien incomplètes, montrent combien vaste est le champ d'action de ce médicament, qui, découvert peu d'années après les sulfamidés, a bouleversé nos possibilités en thérapeutique anti-infectieuse. Si la découverte de la Pénicilline fut un peu l'effet du hasard, celle de la Streptomycine est due aux recherches systématiques de plusieurs savants américains. Partant de la notion que c'est dans l'eau et dans la terre qu'aboutissent fatalement, depuis des milliers d'années, les microorganismes responsables des maladies infectieuses des hommes et des animaux, ces savants ont étudié la bactériologie du sol, avec l'idée d'y retrouver des quantités de germes pathogènes. Chaque gramme d'humus contient des millions de bactéries et de champignons, et pourtant la presque totalité de ces germes, exception faite pour les agents du tétanos, de la gangrène gazeuse, du charbon et du botulisme, sont dépourvus d'agressivité pour l'homme. La plupart de ces germes sont incapables de vivre longtemps dans le sol à moins que celui-ci n'ait été stérilisé au préalable.

Il existe donc dans la terre des organismes capables d'entrer en compétition avec les microbes pathogènes pour l'homme et d'en provoquer, avec une vitesse qui varie de quelques heures à plusieurs mois, la destruction complète. Waksman et ses collaborateurs isolèrent du sol de nombreux champignons et étudièrent l'action de ceux-ci vis-à-vis des bactéries pathogènes. Ils remarquèrent que ce sont les actinomycètes qui possèdent l'action antibiotique la plus puissante, et isolèrent, en 1942, la streptothricine. Celle-ci se révéla trop toxique pour être utilisée chez l'homme. En 1944, ils découvrirent la Streptomycine, dont l'activité est encore plus puissante, et dont l'innocuité vis-à-vis de l'animal d'expérience est beaucoup plus grande.

La Streptomycine n'est élaborée en quantité appréciable que par certaines souches de Streptomycètes griseus, cultivé sur un milieu contenant une substance organique, fournie par de la viande ou certaines macérations de céréales.

Les cultures doivent être fréquemment secouées, les actinomycètes sont éliminés par filtration ou centrifugation, et la Streptomycine est extraite du milieu de culture par absorption sur du charbon actif. Elle est reprise par plusieurs solvants appropriés, et concentrée par dessiccation dans le vide.

C'est une poudre blanche, cristalline, possédant les propriétés d'une base organique. Elle a comme formule $C_{21} H_{39} N_7 O_{12}$. Sa formule de constitution n'est pas encore exactement connue, et sa synthèse n'a pas été réalisée. C'est une substance très stable, pouvant être conservée plusieurs mois, à la température de la chambre, sans perdre ses propriétés.

Elle est surtout utilisée sous forme de sulfate ou de chlorhydrate.

En thérapeutique, la Streptomycine ne peut pas être administrée par le tube digestif, car elle n'est pas résorbée, et l'administration se fait uniquement par voie intramusculaire, à la dose quotidienne de 1 gr., dilué dans 5 cc de sérum physiologique. Pour assurer le maintien du taux sanguin désiré en vue du résultat thérapeutique optimum, l'injection doit être répétée toutes les trois heures.

« *In vitro* », la sensibilité des divers microorganismes vis-à-vis de la Streptomycine est variable, suivant les souches étudiées, et il n'existe pas de corrélation obligatoire entre la sensibilité *in vitro* d'un microbe et l'efficacité de la Streptomycine dans le traitement de la maladie correspondante. La fièvre typhoïde, les paratyphoïdes et les brucelloses résistent à l'action de ce médicament, tandis qu'*in vitro* les bactéries responsables de ces maladies sont très sensibles à l'action de cet antibiotique.

La Streptomycine agit remarquablement bien vis-à-vis des bactéries Gram négatif, qui étaient peu influencées par la Pénicilline. Cette substance vient donc renforcer, d'une façon très utile, notre arsenal antiinfectieux. Le traitement à la Streptomycine est donc indiqué dans toutes ces infections à microbes Gram négatif, dans les bronchopneumonies à bacille de Pfeiffer, ou dans celles dues au pneumobacille de Friedlaender, et dans les méningites dues à ces mêmes microbes. La Tularémie, maladie rare en Europe, dont la source de contagion habituelle est le lapin sauvage, est très sensible

à l'action de la Streptomycine. Il en est de même de certaines infections urinaires dues au coli-bacille, et dans certaines infections intestinales comme la dysenterie, et encore bien d'autres maladies dont l'énumération serait un peu fastidieuse, maladies qui ne sont pas très fréquentes.

Le principal intérêt de la Streptomycine réside dans son action sur la tuberculose. Cette action, mise en évidence par les recherches expérimentales de Feldmann et Hinshawest, est actuellement suffisamment démontrée pour que l'on puisse affirmer que la chimiothérapie de cette affection est entrée dans une voie nouvelle, et que l'on puisse envisager l'avenir avec une certaine confiance. Ce sont surtout les formes hématogènes, les formes fraîches de la tuberculose, la tuberculose miliaire et la méningite tuberculeuse, qui bénéficient du traitement à la Streptomycine.

Quand on sait le pronostic toujours fatal de ces deux affections vis-à-vis desquelles la médecine était jusqu'alors complètement désarmée, on peut imaginer avec quelle émotion les milieux médicaux apprirent que la méningite tuberculeuse pouvait être guérie. Il est indispensable cependant, lorsqu'on traite la méningite tuberculeuse, d'administrer la Streptomycine d'une façon très précoce, par voie parentérale et par voie intrarachidienne, et pendant un temps assez long. Il est bien entendu que cette guérison ne s'obtient que dans un certain nombre de cas.

Dans la tuberculose pulmonaire chronique, les résultats du traitement à la Streptomycine sont en général moins favorables, car des lésions en partie irréversibles se sont établies, et la circulation sanguine est médiocre au voisinage des cavernes, et l'antibiotique ne parvient que difficilement dans ces régions. On a essayé de remédier à cet état de choses en injectant le médicament directement dans la caverne, mais ces essais sont encore trop récents pour que l'on puisse en tirer des conclusions définitives. Par contre dans la tuberculose du larynx et de l'arbre trachéobronchique, le traitement à la Streptomycine paraît très favorable. Aussi intéressants et encourageants que soient ces résultats, ils démontrent cependant que le rôle de cet antibiotique dans le traitement de la tuberculose est limité, et que ce mode de traitement ne saurait se substituer aux traitements classiques par le repos, la collapsothérapie, la chirurgie et la cure sanatoriale.

En pratique chirurgicale la Streptomycine a surtout été appliquée dans le traitement des péritonites, très souvent associée à la

Pénicilline et aux sulfamidés. Les résultats obtenus ont été très encourageants. Certaines plaies infectées et certaines ostéomyélites ont aussi été traitées par ce médicament, dont le prix à l'heure actuelle est encore assez élevé.

Bien que beaucoup de malades tolèrent très bien la Streptomycine, il faut cependant noter que cet antibiotique est loin d'être aussi inoffensif que la Pénicilline. Parmi les incidents et accidents signalés, les uns sont fugaces et sans gravité, et paraissent en partie dus aux impuretés de la Streptomycine (nausées, vomissements, chute de la tension artérielle). Des symptômes d'irritation rénale ont aussi été constatés, ils sont en général réversibles.

Les réactions neurologiques par contre constituent la complication la plus importante des traitements à la Streptomycine. Elles ne se manifestent en général qu'au cours des traitements de longue haleine, et surtout lorsqu'on employait, comme c'était le cas au début, des doses quotidiennes supérieures à un gramme. Il s'agit d'une dysfonction vestibulaire débutant par de légères céphalées, et s'accompagnant d'un vertige rotatoire. Ce vertige peut subsister pendant plusieurs mois, il est surtout apparent à l'occasion de la marche, et, dans les cas graves, le malade est incapable de se mouvoir sans le secours d'un aide.

La surdité d'origine streptomycique est plus rare que la dysfonction vestibulaire. Elle survient surtout chez les malades ayant reçu de fortes doses d'antibiotique pendant un temps prolongé, ou chez ceux ayant reçu un traitement intrarachidien. Cette surdité n'est, en général, susceptible que d'une régression partielle. En raison de leur fréquence et de leur gravité occasionnelle, ces complications neurologiques constituent l'inconvénient majeur de tout traitement de longue haleine. La Streptomycine doit donc être réservée à des cas bien déterminés et ne doit pas être employée sans discernement.

Sulfamidés, Pénicilline, Streptomycine, trois médicaments nouveaux se complétant admirablement et qui, en dix ans, ont changé le pronostic de nombreuses maladies infectieuses.

Comme je voudrais pouvoir, dans quelques années, vous présenter des remèdes ayant une pareille efficacité contre les maladies à virus, contre le rhumatisme et surtout contre le cancer.

Alors nous pourrions répéter la célèbre phrase d'Athalie :
« Et quel temps fut jamais si fertile en miracles ? »

Aubonne, juillet 1948.